

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

4/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

008883558

WPI Acc No: 1992-010827/199202

**Compsns. for delivery of bioactive cpds. - contg. hydroxyapatite and bioactive glass or ceramic**

Patent Assignee: ORION YHTYMAE OY (ORIN ); FARMOS-YHTYMAE OY (OYFA )

Inventor: JALONEN H G; KURKELA K O A; YLI-URPO A U U; YLI-URPO ANTTI UUNO UOLEVI; JALONEN H; KURKELA K; YLI-URPO A; KURKELA K A O; YILURPO A U O

Number of Countries: 032 Number of Patents: 017

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2245559	A	19920108	GB 9014052	A	19900625	199202 B
WO 9200109	A	19920109				199205
AU 9180823	A	19920227				199218
PT 98080	A	19920430	PT 98080	A	19910624	199222
ZA 9104839	A	19920429	ZA 914839	A	19910624	199222
FI 9205845	A	19921223	WO 91FI196	A	19910624	199312
			FI 925845	A	19921223	
EP 536179	A1	19930414	EP 91910901	A	19910624	199315
			WO 91FI196	A	19910624	
NO 9205003	A	19921223	WO 91FI196	A	19910624	199316
			NO 925003	A	19921223	
NZ 238675	A	19930428	NZ 238675	A	19910624	199320
CZ 9203777	A3	19930616	CS 923777	A	19921218	199338
JP 5507867	W	19931111	JP 91510724	A	19910624	199350
			WO 91FI196	A	19910624	
HU 64214	T	19931228	WO 91FI196	A	19910624	199405
			HU 924092	A	19910624	
AU 652945	B	19940915	AU 9180823	A	19910624	199438
SK 9203777	A3	19950105	WO 91FI196	A	19910624	199511
			CS 923777	A	19921218	
EP 536179	B1	19980107	EP 91910901	A	19910624	199806
			WO 91FI196	A	19910624	
DE 69128621	E	19980212	DE 628621	A	19910624	199812
			EP 91910901	A	19910624	
			WO 91FI196	A	19910624	
US 5762950	A	19980609	WO 91FI196	A	19910624	199830
			US 93958104	A	19930129	
			US 95438557	A	19950510	

Priority Applications (No Type Date): GB 9014052 A 19900625; GB 9014052 A 19900625; WO 91FI196 A 19910624

Cited Patents: EP 147932; EP 302847; WO 8700058

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

GB 2245559 A 14

WO 9200109 A

Designated States (National): AU BG CA CS FI HU JP KR NO PL RO SU US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LU NL SE

ZA 9104839 A 34 A61K

EP 536179 A1 E 35 A61L-025/00 Based on patent WO 9200109

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

JP 5507867 W 11 A61L-025/00 Based on patent WO 9200109

HU 64214 T A61K-009/22 Based on patent WO 9200109

AU 652945 B A61K-047/20 Previous Publ. patent AU 9180823

Based on patent WO 9200109

EP 536179 B1 E 23 A61L-025/00 Based on patent WO 9200109

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE  
 DE 69128621 E A61L-025/00 Based on patent EP 536179  
 Based on patent WO 9200109  
 US 5762950 A A61F-001/00 Div ex application WO 91FI196  
 Div ex application US 93958104  
 PT 98080 A A61K-033/00  
 FI 9205845 A A61L-000/00  
 NO 9205003 A A61L-000/00  
 NZ 238675 A A61M-031/00  
 CZ 9203777 A3 A61L-025/00  
 SK 9203777 A3 A61L-025/00

Abstract (Basic): GB 2245559 A

Compsns. useful for delivery of bioactive cpds. comprise hydroxyapatite (I), a bioactive glass (IIa) and/or a bioactive ceramic (IIb), and opt. a matrix (III).

N.B., (IIa) and (IIb) are defined as being sintered mixts. contg. SiO<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>O and CaO which react with water or body fluids to form a reactive Si-rich layer and a Ca-rich layer.

(III) is gelatin and/or water, or water-glass. The compsns. may also contain Ca phosphate cpds. other than (I). The compsns. may be formulated as implants or as oral dosage forms, e.g. tablets.

USE/ADVANTAGE - The compsns. may be used for admin. of drugs, esp. selegiline, methotrexate or nifedipine. Inclusion of (I) reduces drug release rates and is variously stated to increase or decrease the bioabsorption rate of the compsns.. (14pp Dwg.No.0/0)

Abstract (Equivalent): EP 536179 B

Compsns. useful for delivery of bioactive cpds. comprise hydroxyapatite (I), a bioactive glass (IIa) and/or a bioactive ceramic (IIb), and opt. a matrix (III).

N.B., (IIa) and (IIb) are defined as being sintered mixts. contg. SiO<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>O and CaO which react with water or body fluids to form a reactive Si-rich layer and a Ca-rich layer.

(III) is gelatin and/or water, or water-glass. The compsns. may also contain Ca phosphate cpds. other than (I). The compsns. may be formulated as implants or as oral dosage forms, e.g. tablets.

USE/ADVANTAGE - The compsns. may be used for admin. of drugs, esp. selegiline, methotrexate or nifedipine. Inclusion of (I) reduces drug release rates and is variously stated to increase or decrease the bioabsorption rate of the compsns..

Dwg.0/12

Derwent Class: B05; B07; L01; L02; P32; P34

International Patent Class (Main): A61F-001/00; A61K-009/22; A61K-033/00;

A61K-047/20; A61K-213/89; A61L-000/00; A61L-025/00; A61M-031/00

International Patent Class (Additional): A61K-009/00; A61K-009/26;

A61K-031/135; A61K-031/415; A61K-031/44; A61K-031/505; A61K-031/66;

A61K-047/02; A61K-047/04; A61M-031/44; C03C-014/00

?



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

②⑦ EP 0 536 179 B 1

⑩ DE 691 28 621 T 2

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 L 25/00**  
A 61 K 9/22

②① Deutsches Aktenzeichen:	691 28 621.3
②⑤ PCT-Aktenzeichen:	PCT/FI91/00196
②⑤ Europäisches Aktenzeichen:	91 910 901.7
②⑦ PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 92/00109
②⑤ PCT-Anmeldetag:	24. 6. 91
②⑦ Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	9. 1. 92
②⑦ Erstveröffentlichung durch das EPA:	14. 4. 93
②⑦ Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	7. 1. 98
②⑦ Veröffentlichungstag im Patentblatt:	7. 5. 98

③⑩ Unionspriorität:  
9014052 25. 06. 90 GB

⑦③ Patentinhaber:  
Orion-yhtymä Oy, Espoo, FI

⑦④ Vertreter:  
Kuhnen, Wacker & Partner, Patent- und  
Rechtsanwälte, 85354 Freising

②④ Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE

⑦② Erfinder:  
YLI-URPO, Antti, Uuno, Uolevi, SF-20660 Littoinen,  
FI; JALONEN, Harry, Gösta, SF-20600 Turku, FI;  
KURKELA, Kauko, Oiva, Antero, SF-20900 Turku, FI

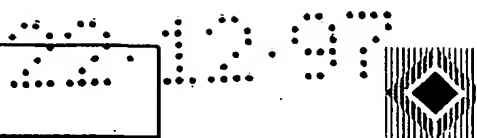
⑤④ BIOKERAMISCHES SYSTEM ZUR ABGABE VON BIOAKTIVEN STOFFEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 691 28 621 T 2

DE 691 28 621 T 2

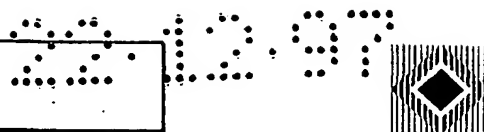


Biokeramiken, welche vollständig aus wasserlöslichen Glaszusammensetzungen bestehen, sind zum Beispiel als Implantate und orale Zubereitungen für eine Freisetzung von aktiven Verbindungen mit einer kontrollierten Rate bekannt (EP 147932). Andererseits sind aus Hydroxyapatit hergestellte Implantate für eine Verwendung zur Abgabe von aktiven Materialien bekannt (JP 101145/1984). Es zeigte sich, daß Muskelgewebe über ein faserartiges Gewebe fest mit Hydroxyapatit verbunden ist und daß diese fest miteinander verhaftet sind (S. Negami et al., *Abstract World Congress of High Tech Ceramics*, Mailand, 1986). Dies bedeutet, daß Hydroxyapatitimplantate nicht aus Weichgewebe verschwinden.

Es wurde nun herausgefunden, daß durch eine Kombination von Hydroxyapatit mit bioaktivem Glas, Glaskeramik oder Keramik, dessen Aktivität reguliert werden kann, ein biokeramisches System hergestellt werden kann, dessen Resorptionsrate regulierbar ist und sich von der Resorptionsrate der reinen bioaktiven Glas-, Glaskeramik- oder Keramik-Komponente unterscheidet.

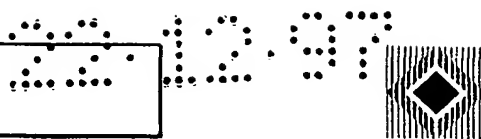
Somit stellt die vorliegende Erfindung ein resorbierbares biokeramisches System für eine Abgabe einer bioaktiven Verbindung zur Verfügung, welches Hydroxyapatit und ein bioaktives Glas, eine bioaktive Glaskeramik oder eine bioaktive Keramik umfaßt.

Das biokeramische System gemäß der Erfindung resorbiert vollständig und verschwindet aus dem Weichgewebe, sogar obwohl es Hydroxyapatit enthält. Wenn Hydroxyapatit mit bioaktivem Glas, Glaskeramik oder Keramik kombiniert wird, beginnt eine Zwischenphasenreaktion und es werden reaktive Zwischenphasen gebildet. Das biokeramische System kann durch Sintern der Kombination von Bestandteilen oder durch Pressen der Bestandteile in eine Form hergestellt werden. Die Grenzflächenreaktion wird durch hohe Temperaturen, wel-



Bei niedrigen pH-Werten erhöht eine zunehmende Menge an Hydroxyapatit im biokeramischen System die Resorptionsrate. Insbesondere eine Erhöhung der Menge an Hydroxyapatit von ungefähr 10% auf ungefähr 70% im biokeramischen System, welches durch Pressen hergestellt wurde, erhöht die Resorptionsrate bei pH 1,2, und in dem biokeramischen System, welches durch Sintern hergestellt wurde, erhöht die Hydroxyapatitzunahme von ungefähr 30% auf ungefähr 70% die Resorptionsrate bei pH 1,2. Bei hohen pH-Werten ist der Effekt wie folgt: zuerst führen steigende Mengen an Hydroxyapatit im biokeramischen System zu einer Verringerung der Resorptionsrate, jedoch erhöhen dann zunehmende Mengen an Hydroxyapatit die Resorptionsrate. Es gibt eine Menge an Hydroxyapatit, bei welcher die Resorptionsrate an ihrem Minimum ist. Es kann abgeschätzt werden, daß die Resorptionsrate des biokeramischen Systems, welches aus bioaktivem Glas, Hydroxyapatit und als Matrix Wasser besteht, welches durch Pressen oder Sintern hergestellt wird, sich an seinem Minimum befindet, wenn die Menge an Hydroxyapatit im System bei ungefähr 10% bis ungefähr 50% liegt. Der Bereich, bei welchem die minimale Resorptionsrate erreicht wird, ist abhängig von z.B. der beim Sintern verwendeten Temperatur, der Anzahl an Poren im System, der Matrix und der Natur der bioaktiven Verbindung.

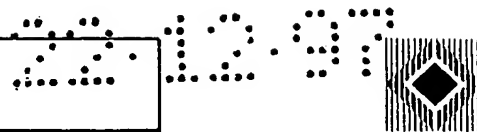
Medizinische Zubereitungen für eine orale Verwendung zersetzen sich bei variablen pH-Werten (pH ca. 1-7,5); Zubereitungen wie Implantate zersetzen sich bei einer ungefähr neutralen pH-Umgebung. Die Kombination von Hydroxyapatit mit bioaktivem Glas, Glaskeramik oder Keramik kann verwendet werden, um orale Zubereitungen herzustellen, welche viel schneller im Magen resorbieren, als wenn bioaktives Glas, Glaskeramik oder Keramik allein verwendet wird. Die Kombination von Hydroxyapatit mit bioaktivem Glas, Glaskeramik oder Keramik stellt ein Implantat zur Verfügung, welches viel langsamer oder viel schneller resorbiert



bioaktiven Verbindungen können ebenfalls Nährstoffe, Düngemittel, Herbizide, Insektizide, Pheromone, Molluskizide, Larvizide, Nematozide, Fungizide, Algizide, Slimizide oder Rodentizide sein. Das System kann verwendet werden, um  
5 Verbindungen abzugeben, welche in einfachen wäßrigen Lösungen instabil oder schwach löslich sind. Verbindungen, von welchen es gewünscht wird, daß sie lediglich einem beschränkten Bereich appliziert werden, können ebenfalls unter Verwendung des biokeramischen Systems, vorzugsweise  
10 als ein Implantat, abgegeben werden. Das System kann ausgestaltet sein, um eine langsame Freigabe einer Verbindung zu ermöglichen.

Die Oberfläche des biokeramischen Systems reagiert  
15 sofort mit seiner Umgebung im lebenden Gewebe, Gewebefluid oder in wäßriger Lösung, was zu einer Resorption führt, deren Zeit von der Zusammensetzung abhängt. Die Resorption kann durch Veränderung des Verhältnisses an Hydroxyapatit und bioaktivem Glas, Glaskeramik oder Keramik und, falls  
20 vorhanden, einer oder mehrerer anderer Calciumphosphatverbindung(en) und der Matrix reguliert werden. Die Freigabe des bioaktiven Materials aus dem biokeramischen System kann, basierend auf dem oben beschriebenen Phänomen, beherrscht reguliert werden. Zum Beispiel kann durch Veränderung der Mengen an Hydroxyapatit im biokeramischen System  
25 die zeitliche Steuerung der Freigabe der bioaktiven Verbindung wie gewünscht reguliert werden und hängt von den Umgebungsbedingungen, dem Verfahren der Herstellung des biokeramischen Systems, der Zusammensetzung des biokeramischen Systems oder der Natur der bioaktiven Verbindung ab.  
30

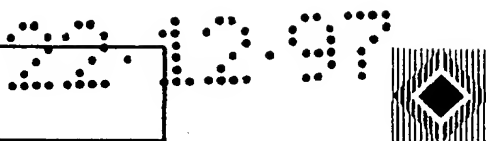
Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls die Verwendung eines biokeramischen Systems zur Verfügung, gegebenenfalls in Kombination mit mindestens einer bioaktiven Verbindung oder einem Monolith, einem Mehrteilchensystem,  
35 einem whiskerartigen System, einem faserartigen System, einer Tablette, einer Pille, einem Suppositorium, eines



Das biokeramische System kann durch Kombinieren von gemahlenem und gesiebttem bioaktiven Glas, Glaskeramik oder Keramik, Hydroxyapatit und falls vorhanden einer Matrix und  
5 durch Pressen, z.B. Ausbilden einer Tablette unter Verwendung einer Form, hergestellt werden. Die bioaktive Verbindung kann mit den Komponenten des biokeramischen Systems vor dem Formen kombiniert werden, oder die bioaktive Verbindung kann nach dem Formen in die Tablette imprägniert  
10 werden. Das biokeramische System kann ebenfalls durch Sintern einer Kombination aus bioaktivem Glas, Glaskeramik oder Keramik, Hydroxyapatit und gegebenenfalls einer kleinen Menge einer Matrix, z.B. Wasser, hergestellt werden. Das biokeramische System, welches durch Sintern hergestellt  
15 wurde, wird dann mit einer bioaktiven Verbindung imprägniert. In den Beispielen, welche zur Veranschaulichung der Erfindung verwendet werden, wurde das für die Probenzubereitung verwendete bioaktive Glas in einer Kugelmühle gemahlen und gesiebt. Es wurde die Fraktion unter 53 µm verwendet. Das in den Beispielen verwendete bioaktive Glas war  
20 eine Mischung aus SiO<sub>2</sub> (52,7 Gew.-%), Na<sub>2</sub>O (20,75 Gew.-%), CaO (15,60 Gew.-%), P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (6,8 Gew.-%), Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,8 Gew.-%) und B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3,3 Gew.-%), mit der Ausnahme von Experiment 7, in welchem das bioaktive Glas eine Mischung aus SiO<sub>2</sub>  
25 (55,26 Mol-%), Na<sub>2</sub>O (26,21 Mol-%), CaO (12,01 Mol-%), P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (2,4 Mol-%), Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1,24 Mol-%) und B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2,9 Mol-%) war. Das verwendete Hydroxyapatit wurde speziell synthetisiert und gereinigt. Es wurde die Fraktion unter 100 µm verwendet. Das verwendete Wasserglas war von einem normalen  
30 technischen Reinheitsgrad. Als Matrix wurde Gelatine entweder als trockenes Pulver oder als ein Gel verwendet.

Zur Herstellung der Proben wurden zwei verschiedene Verfahren der Tablettenherstellung verwendet, abhängig von  
35 der Konsistenz der nassen Mischung. Die festeren Mischungen wurden in einer Presse, welche normalerweise für eine Herstellung von Tabletten für die IR-Analyse verwendet





Die oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung der Proben sind veranschaulichend und nicht als einschränkend gedacht. Die folgenden Experimente veranschaulichen die Erfindung. Alle Experimente mit Ausnahme von Experiment 7 wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Proben wurden mittels eines Hewlett-Packard 1081 B Flüssigchromatographen analysiert.

10

#### Experiment 1

Es wird in Tabelle 1 aufgezeigt, daß die Zunahme der Menge an Hydroxyapatit die freigesetzte Menge an Selegilinhydrochlorid verringert, wenn die Zeit konstant bleibt. Das Experiment wurde in einem Phosphatpuffer von pH 7,4 (USP) durchgeführt. Jede Tablette enthielt 20 mg an Selegilinhydrochlorid, und sie wurden durch Pressen hergestellt. Das Auflösen wurde durchgeführt, indem einmal am Tag während einiger Sekunden mit der Hand geschüttelt wurde.

Tabelle 1 Die Menge an freigesetztem Selegilinhydrochlorid aus der Gesamtmenge (%) in 15 Tagen, wenn das Verhältnis von Hydroxyapatit (HA) verändert wird.

25

Nr.	Bioaktives Glas /%	HA /%	Gelatine /%	freigesetztes Selegilin /%
1	88	10	2	59
2	68	30	2	37
3	28	70	2	16



Tabelle 3

Nr.	Bioaktives Glas /%	HA /%	Gelatine /%	H <sub>2</sub> O
1	88	10	2	2-4 Tropfen
2	68	30	2	2-4 Tropfen
3	28	70	2	2-4 Tropfen

5 Experiment 4

Das Auflösen von Selegilinhydrochlorid als eine Funktion der Zeit bei pH 1,2 (0,1 M Chlorwasserstoffsäure) wird in Figur 4 aufgezeigt. Die Tabletten wurden durch Formen hergestellt, und die Komponenten des biokeramischen Systems sind in Tabelle 4 aufgezeigt. Jede Tablette enthielt ungefähr 15 mg an Selegilinhydrochlorid. Das Auflösen wurde wie in Experiment 3 beschrieben durchgeführt.

15

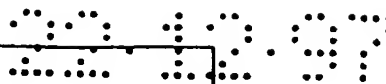
Tabelle 4

Nr.	Bioaktives Glas /%	HA /%	Wasserglas /%
1	80	10	10
2	20	70	10

Experiment 5

20

Das Auflösen von Nifedipin als eine Funktion der Zeit bei pH 1,2 (0,1 M Chlorwasserstoffsäure) ist in Figur 5 aufgezeigt. Die Tabletten wurden durch Pressen hergestellt, und die Komponenten des biokeramischen Systems sind in Tabelle 5 aufgezeigt. Jede Tablette enthielt ungefähr 5 mg an Nifedipin. Das Auflösen wurde wie in Experiment 3 beschrieben durchgeführt.



wurde mittels eines Auflösungsverfahrens mit Körben gemäß USP durchgeführt (50 UPM, 37°C).

## 5 Experiment 8

Das Auflösen von Selegilinhydrochlorid als eine Funktion der Zeit bei pH 1,2 (0,1 M Chlorwasserstoffsäure) ist in Figur 8 aufgezeigt. Die Tabletten wurden gepreßt und dann gesintert. Die Tabletten wurden mit Selegilinhydrochlorid-Lösung imprägniert, so daß jede Tablette ungefähr 20 mg der aktiven Verbindung enthielt. Die Komponenten des biokeramischen Systems sind in Tabelle 7 aufgezeigt. Das Auflösen wurde wie in Experiment 3 beschrieben durchgeführt.

Tabelle 7

Nr.	Bioaktives Glas /%	HA /%
1	0	100
2	30	70
3	50	50
4	70	30
5	90	10
6	95	5
7	100	0

20

## Experiment 9

Das Auflösen von Selegilinhydrochlorid als eine Funktion der Zeit in einem Phosphatpuffer von pH 7,4 (USP) ist in Figur 9 aufgezeigt. Die Tabletten wurden gepreßt und dann gesintert. Die Tabletten wurden mit Selegilinhydrochloridlösung imprägniert, so daß jede Tablette ungefähr

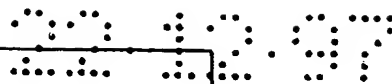


Tabelle 9

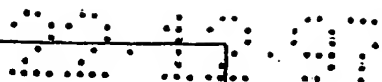
Nr.	Bioaktives Glas /%	HA /%	H <sub>2</sub> O
1	0	100	2-4 Tropfen
2	30	70	2-4 Tropfen
3	50	50	2-4 Tropfen
4	90	10	2-4 Tropfen
5	95	5	2-4 Tropfen
6	100	0	2-4 Tropfen

## 5 Experiment 11

Das Auflösen von Selegilinhydrochlorid als eine Funktion der Zeit in einem Phosphatpuffer von pH 7,4 (USP) ist in Figur 11 aufgezeigt. Das Selegilinhydrochloridpulver wurde mit den Komponenten des biokeramischen Systems vor dem Pressen vermischt. Jede Tablette enthielt ungefähr 20 mg an Selegilinhydrochlorid. Die Komponenten des Systems sind in Tabelle 10 aufgezeigt. Das Auflösen wurde wie in Experiment 1 beschrieben durchgeführt.

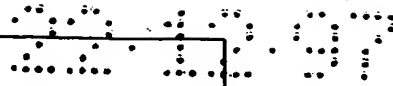
Tabelle 10

Nr.	Bioaktives Glas /%	HA /%	H <sub>2</sub> O
1	0	100	2-4 Tropfen
2	30	70	2-4 Tropfen
3	50	50	2-4 Tropfen
4	90	10	2-4 Tropfen
5	95	5	2-4 Tropfen
6	100	0	2-4 Tropfen



## Ansprüche

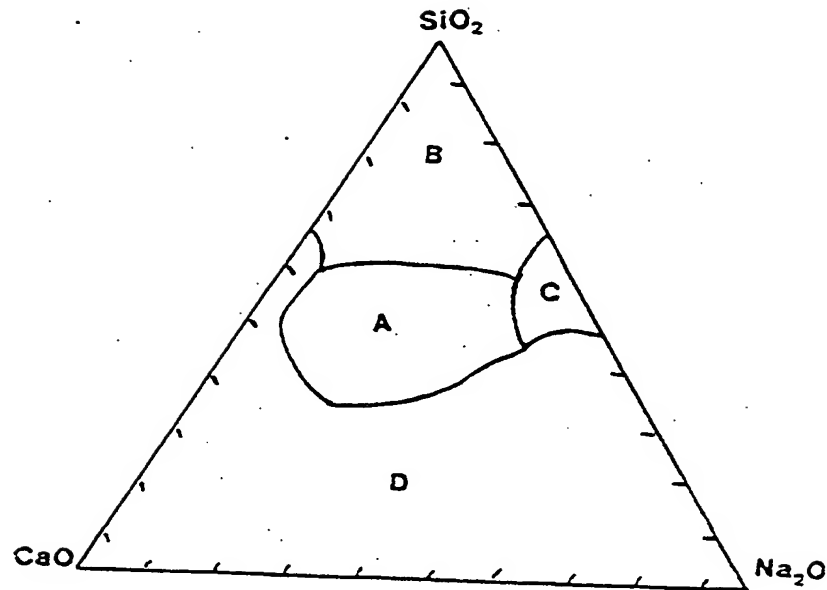
- 5
1. Resorbierbares biokeramisches System zur Abgabe einer bioaktiven Verbindung, wobei das System  
(i) Hydroxyapatit und  
(ii) ein bioaktives Glas, eine bioaktive Glaskeramik  
10 oder eine bioaktive Keramik  
umfaßt.
  2. Biokeramisches System gemäß Anspruch 1, wobei das System Hydroxyapatit, ein bioaktives Glas, eine bioaktive Glaskeramik oder eine bioaktive Keramik und eine Matrix umfaßt.  
15
  3. Biokeramisches System gemäß Anspruch 2, wobei die Matrix Gelatine und/oder Wasser ist.  
20
  4. Biokeramisches System gemäß Anspruch 2, wobei die Matrix Wasserglas ist.
  5. Biokeramisches System gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, welches ferner eine oder mehrere von Hydroxyapatit verschiedene Calciumverbindung(en) umfaßt.  
25
  6. Pharmazeutische Zubereitung, welche ein wie in den Ansprüchen 1 bis 5 beanspruchtes biokeramisches System zusammen mit mindestens einer bioaktiven Verbindung umfaßt.  
30
  7. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 6, wobei die bioaktive Verbindung ein Medikament, Protein oder Hormon ist.  
35



12. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 7, wobei das Medikament Atipamezol ist.
13. Monolithisches Mehrteilchensystem, whiskerartiges System, faserartiges System, Tablette, Pille, Suppositorium, Granulat oder Suspension, welche ein wie in einem der vorhergehenden Ansprüche beanspruchtes biokeramisches System oder Zubereitung umfassen.
14. Verfahren zur Herstellung eines wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 beanspruchten biokeramischen Systems, welches das Sintern von (i) Hydroxyapatit und (ii) mindestens einem Bestandteil aus bioaktivem Glas, bioaktiver Glaskeramik oder bioaktiver Keramik und gegebenenfalls einer Matrix umfaßt.
15. Verfahren zur Herstellung eines wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 beanspruchten biokeramischen Systems, welches das Pressen einer Kombination aus Hydroxyapatit, mindestens einem Bestandteil aus bioaktivem Glas, bioaktiver Glaskeramik oder bioaktiver Keramik und gegebenenfalls einer Matrix und dann Sintern der gepreßten Kombination umfaßt.
16. Verfahren zur Herstellung einer wie in einem der Ansprüche 6 bis 12 beanspruchten Zubereitung, welches das Herstellen eines biokeramischen Systems gemäß Anspruch 14 oder 15 und das Imprägnieren des Systems mit einer bioaktiven Verbindung umfaßt.
17. Verfahren zur Herstellung einer wie in einem der Ansprüche 6 bis 12 beanspruchten Zubereitung, welches das Kombinieren der bioaktiven Verbindung, des Hydroxyapatits und mindestens eines Bestandteils aus einem bioaktiven Glas, einer bioaktiven Glaskeramik oder einer bioaktiven Keramik und gegebenenfalls einer Matrix und das Pressen dieser Kombination umfaßt.

Figur 1.

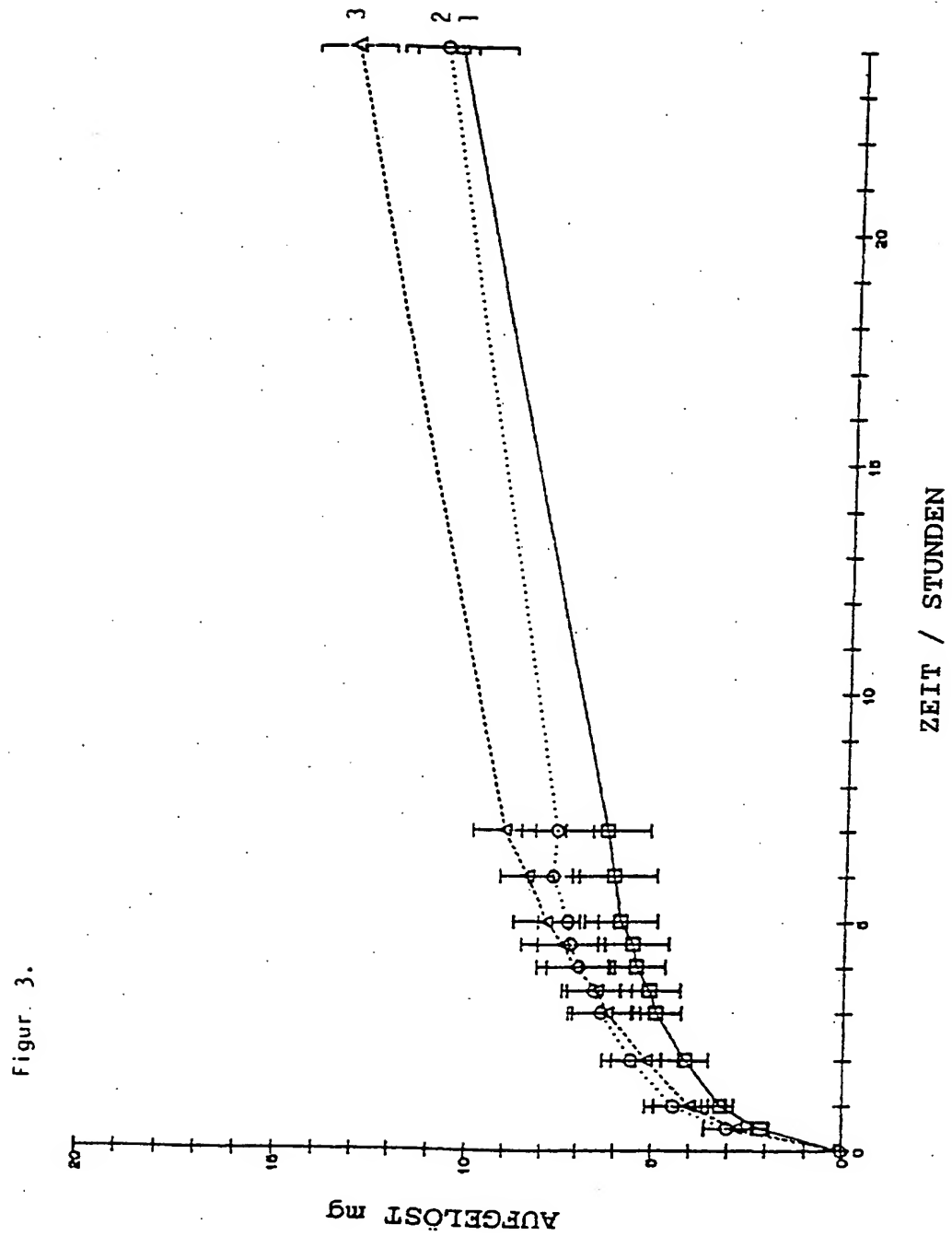
1/12



- A = bioaktiver Bereich (bioaktives Glas, bioaktive Glaskeramik und bioaktive Keramik)
- B = inerter Bereich
- C = lösliches Glas
- D = Glas wird nicht gebildet

22.10.97

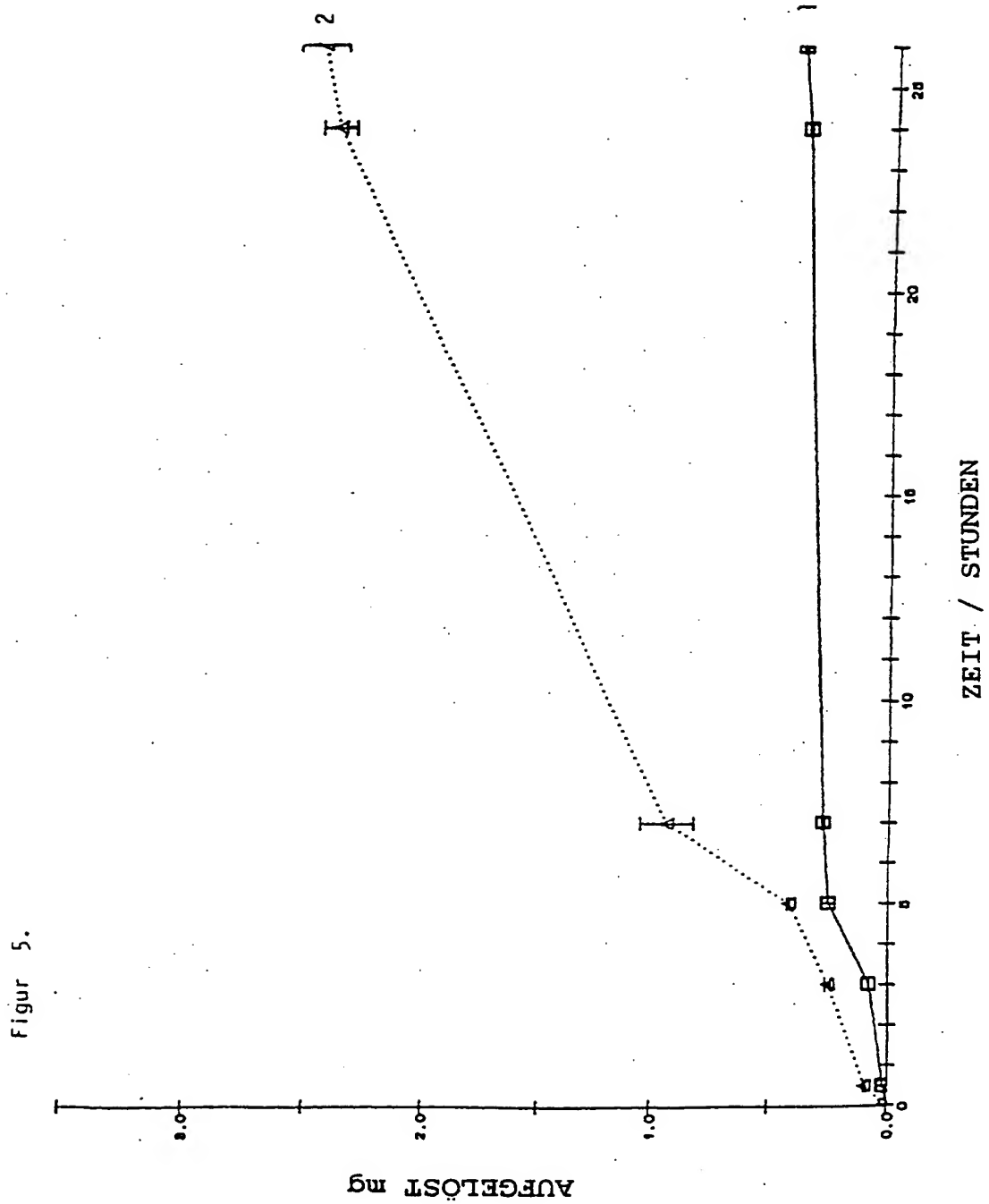
3/12





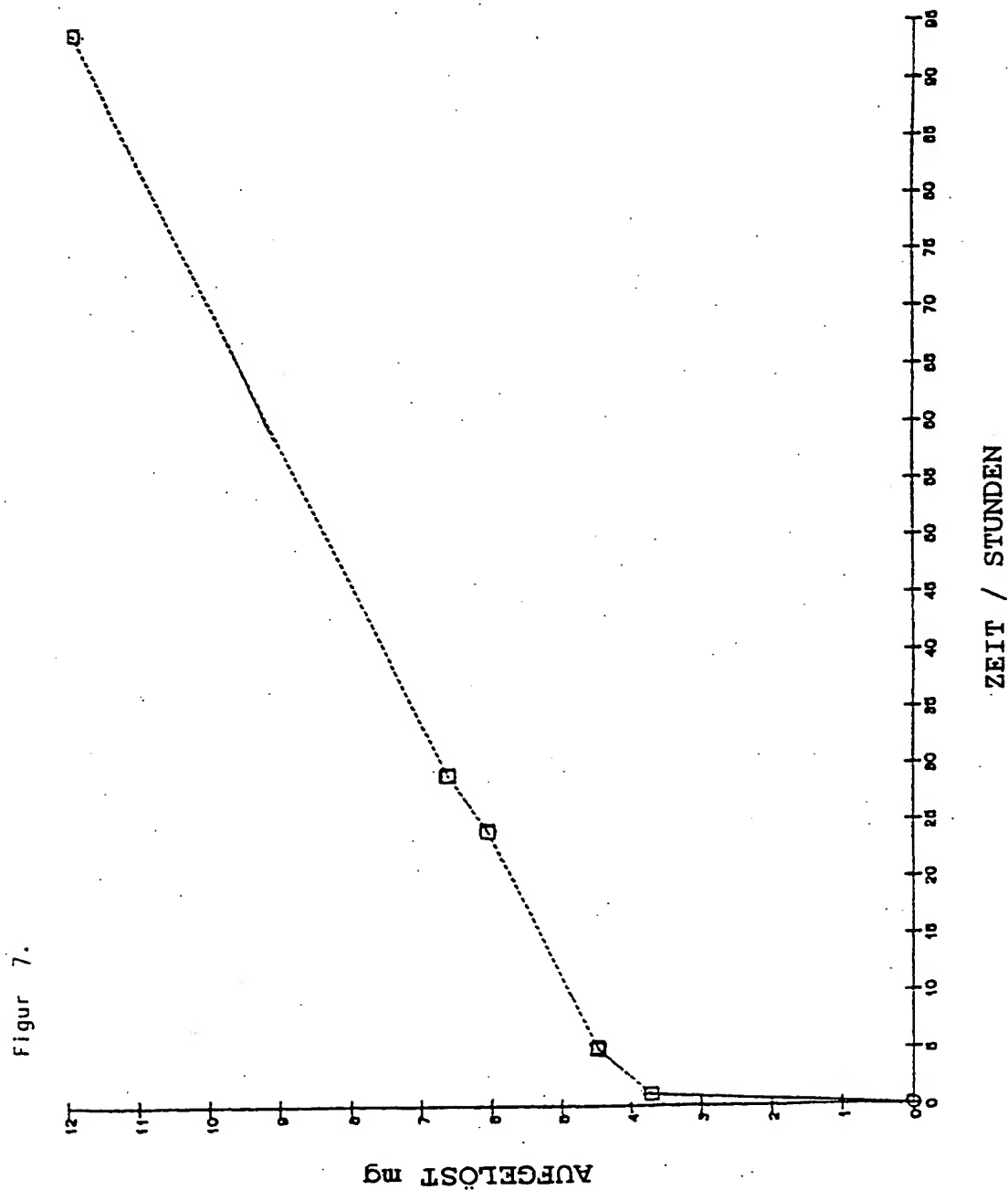
22.12.87

5/12



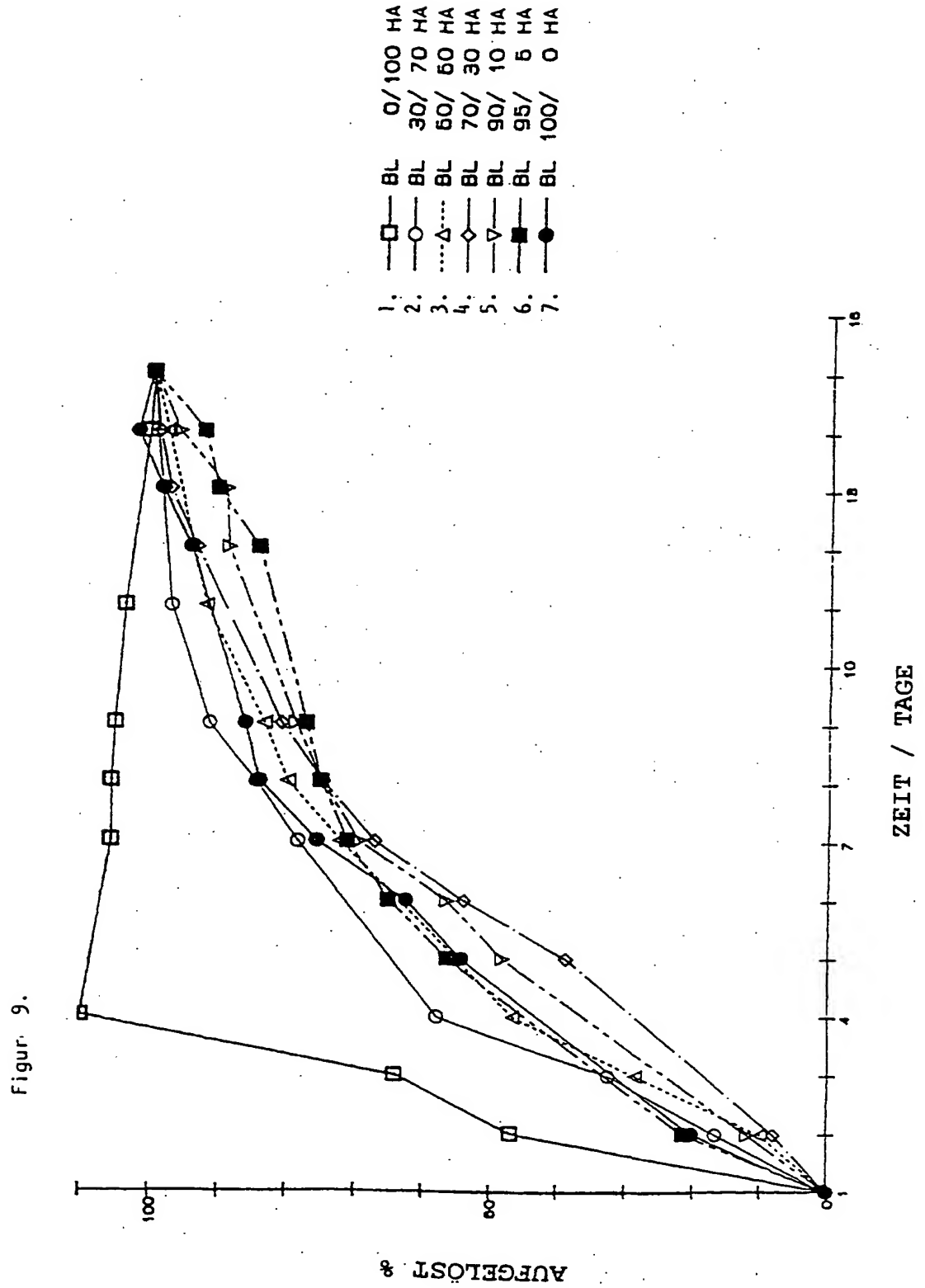
22.10.97

7/12



22.12.97

9/12



22.12.97

11/12

